

## 招請講演

# 2. 慢性腎臓病 (CKD) における高血圧治療 —Na調節を中心に—

富田 公夫

**Key words** : CKD, Na, hypertension

### はじめに

慢性腎臓病 (CKD) の治療は血圧のコントロールが基本であり, 持続的かつ厳格な降圧が重要である事は言うまでもない. 副作用が無く, できるだけ少量の薬物で降圧目標を達するには, 降圧薬の薬効を理解し適正に組み合わせる事がポイントになる. 血圧は循環血液量と末梢血管抵抗からなるが, 利尿薬単独で治療するとレニン・アンジオテンシン (RA) 系が刺激され末梢血管抵抗が上昇し, 降圧効果が減弱する. また, RA系阻害薬単独で治療するとNa貯留傾向になり循環血液量が増加傾向になり, 降圧効果が減弱する. 特に慢性腎臓病 (CKD) においては, Na代謝の恒常性の破綻により, Na貯留傾向にあり, Na代謝を理解しておくことが重要である. 本講演では, Na自体の臓器障害作用の可能性, 味覚, 腎のNa調節機構, 治療対策についての新たな知見について述べる.

### 1. 慢性腎臓病 (CKD) とは

「慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease : CKD)」; この概念は, CKDは透析に移行する危険があるが, それ以上に心血管合併症がおこる危険因子であるという重大なメッセージを含んでおり, 社会的に注目されてきている. さらに, CKDを治療することにより, 心血管合併症を減少させることができるという点が最も重要なポイントである.

CKDの頻度; 本邦において, 推算GFR 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>未満は, 1,330 万人くらい, 50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>としても 400 万人くらいになる. 大変多くの人がこの範疇に入る事になり, 国民的疾患概念である.

CKDの進展因子; 10 年間にCKDになる危険因子としては, 主なものとして, 蛋白尿, 高血圧, 糖尿病, 喫煙などが挙げられ, CKDにおいても生活習慣の是正の重要性が指摘される. これら

熊本大学大学院生命科学研究部腎臓内科, 現: 東名厚木病院慢性腎臓病研究所

110<sup>th</sup> Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Invited lecture : 2. Strategy for the treatment of hypertension in chronic kidney disease, focusing on Na regulation.

Kimio Tomita : Department of Nephrology, Graduate School of Faculty of Life Science, Kumamoto University, Japan and The Chronic Kidney Disease Research Center, Tomei-Atsugi Hospital, Japan.

本講演は, 平成 25 年 4 月 12 日 (金) 東京都・東京国際フォーラムにて行われた.

表. CKDの定義

- 
1. 尿異常, 画像診断, 血液, 病理で腎障害の存在が明らか(特に蛋白尿が重要)
  2. GFR<60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> 以下
- 
- 1, 2 のいずれか, または両方が3カ月以上持続する.
- 

は治療, 是正できるものであり, 積極的な介入が求められる.

CKDの治療戦略; CKDの進展因子は多数あるが, 中でも高血圧と蛋白尿が大きな因子であり, これらをコントロールすることが大切である.

## 2. 血圧調節における腎の重要性

高血圧の発症と維持に腎が重要な役割を持つ事を最も端的に証明しているのは, 動物実験及び臨床成績に見られる腎移植成績である. 自然発症高血圧ラットの腎を血圧正常のラットに移植するとNa貯留が始まり4週後には血圧が上昇し始める<sup>1)</sup>. 手術操作による二次的な高血圧の可能性を除外するために正常血圧のラットより摘出した腎を正常血圧ラットに移植した群では高血圧をきたしていない. 逆に高血圧ラットに正常血圧ラットの腎を移植することにより血圧の正常化を認めている. 自然発症脳卒中ラット, 食塩感受性高血圧ラット, などにおいても同様の成績が得られている.

臨床の場合においても同様の成績が得られている. 高血圧の家族歴のある人をドナーとした腎移植では, そうでない人からの場合に比べ血圧は有意に高いことが示され, さらに高血圧者からの腎を移植された人は, 正常血圧者からの腎を移植された人に比べ高い血圧を示している. これらの成績は, 他臓器で産生される物質ではなく, 腎自体に高血圧の発症と維持のための原因があることを示している.

CKDにおいては, 腎機能の低下によるNa排泄機能の低下がさらに加わることになる. Na貯留により高血圧が生じ, そのために臓器障害が起

こることは明らかであるが, 近年Na自体に臓器障害作用があることが示されつつある.

### 1) Naの臓器障害作用

Naが腸管より吸収されると, 循環中の血液に取り込まれ, 過剰なNaは腎から排泄され, 定常状態に戻る. この間, 一時的にもせよ血管内Naは増加した状態になる. この時にいくつかの障害機序が発生する.

8%の食塩液を飲用させたラットと0.3%の食塩液を飲用させたラットで大動脈のTGF-β活性を比較すると, 血圧は同程度にもかかわらず, 8%の食塩液を飲用させたラット群のほうがおよそ2倍の高値を示した<sup>2)</sup>. 別の報告で, 内皮細胞にshear stressを負荷すると, Kチャンネルが活性化し細胞内イオン化Caが増加し, TGF-βが産生されるという成績がある<sup>3)</sup>. この成績は, Na負荷は長期的には血管の硬化の原因となりうるという事を示唆している. また, 血管平滑筋細胞にNaチャンネルが存在し, 圧受容体として働き, 圧により活性化し, 血管を収縮させることも報告されている<sup>4)</sup>. 摘出血管に圧をかけておき血管の緊張度を測定すると, Naチャンネルを抑制するアミロライドの存在下では, 血管の緊張度が濃度依存性に低下することより, Naチャンネルの存在と筋収縮の関連も示されている<sup>5)</sup>.

Naの末梢血管抵抗増加作用も新たな機序が示されている. 単一の内皮細胞の硬化度や高さ(容積)を測定することにより, Naの影響を検討した成績によると, アルドステロン存在下に培養液中のNa濃度を135 mEq/lから150 mEq/lに増加させると, 細胞の硬化度や細胞の容積の増加が認められた<sup>6)</sup>. 同時に硝酸塩が減少しており, NOの産生低下が示唆される. この効果はアミロライドによってブロックされるため, Naの細胞内への流入が原因と考えることができる. このように, 過剰の食塩を摂取すると体内循環血液中のNaが一過性にせよ増加することになり, TGF-βの産生が起り, 末梢血管抵抗が増し, 長期的には血管や臓器の障害が発生すると考えら

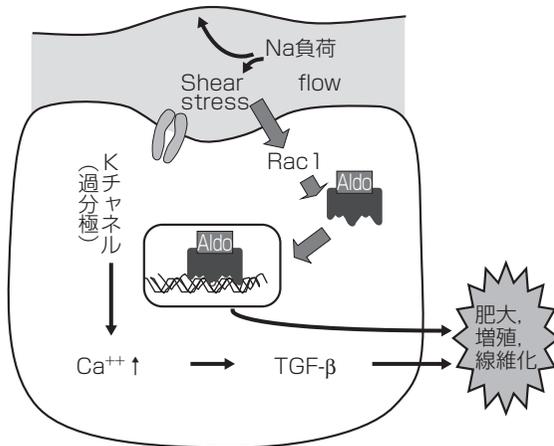


図 1. Na負荷と細胞障害

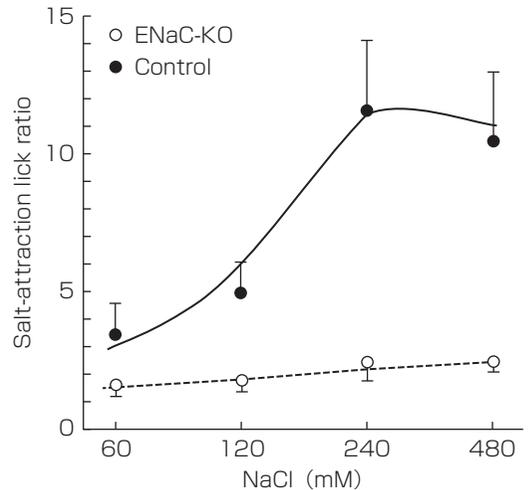


図 2. 味蕾の $\alpha$ ENaC-KO micelは塩分を取ろうとしない (Na枯渇後) (文献 7)

れる (図 1).

## 2) Na調節機序

体内Na量は、口からの摂取、腸管からの吸収、腎からの排泄によって規定されており、まず味覚の検討が重要であろう。

### (1) 味覚

塩味は日本人にとっては欠くことのできない味である。舌の味蕾にはNaを感知する機構が備わっていて、Naチャンネル(ENaC)が重要な役割を持っていることがわかっている。味蕾には、ENaCの $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  の3つのサブユニットがそれぞれ存在している。食塩欠乏状態にしたマウスは食塩を欲しがらる行動をおこすが、味蕾のENaCの $\alpha$ サブユニットを特異的にノックアウトしたマウスではそのような行動は示さず、Naの味覚にENaCが重要な役割をしていることが示された(図 2)<sup>7)</sup>。

ENaCの阻害薬であるアミロライドにより、味覚の閾値が上がることや、アルドステロンによってもENaCの量が制御されていることより、体内のNa量と密接に関連している可能性が示唆される。また、味蕾のENaCがインスリンにより刺激され、Na流入を増すことが示されている<sup>8)</sup>。インスリンを投与されたマウスは、食塩を避ける行動をとることも示されている<sup>8)</sup>。このことからイ

ンスリン欠乏の糖尿病状態では、塩の感覚が鈍く、食塩をたくさん取ってしまう可能性が考えられ興味深い。CKD患者において、食塩の味覚が鈍化しているが、1週間の食塩制限により、改善することも報告<sup>9)</sup>されており、味覚の問題は注目すべきであろう。

### (2) 腎臓のNa調節機序

#### ①糸球体尿管連関

腎には、糸球体から濾過された量に比例して再吸収する機構としてのglomerulotubular balance(糸球体・尿管調節)、遠位尿管管腔内のCl濃度や浸透圧を感知しGFRを調節しているtubuloglomerular feedback(尿管・糸球体フィードバック)がある。

糸球体において種々の調節を受けて濾過されて原尿ができるが、原尿から体に必要な量を過不足なく再吸収しなければならぬ。まず糸球体から濾過された量に比例して再吸収する機構がある。血圧の上昇や、血管の拡張等によりGFRが増加したときには尿管管腔に流入する液量が増すが、尿管管での再吸収が増加しないと体液がどんどん喪失してしまう。近位尿管管では尿管管腔内の流速が早ければそれに対応してたく

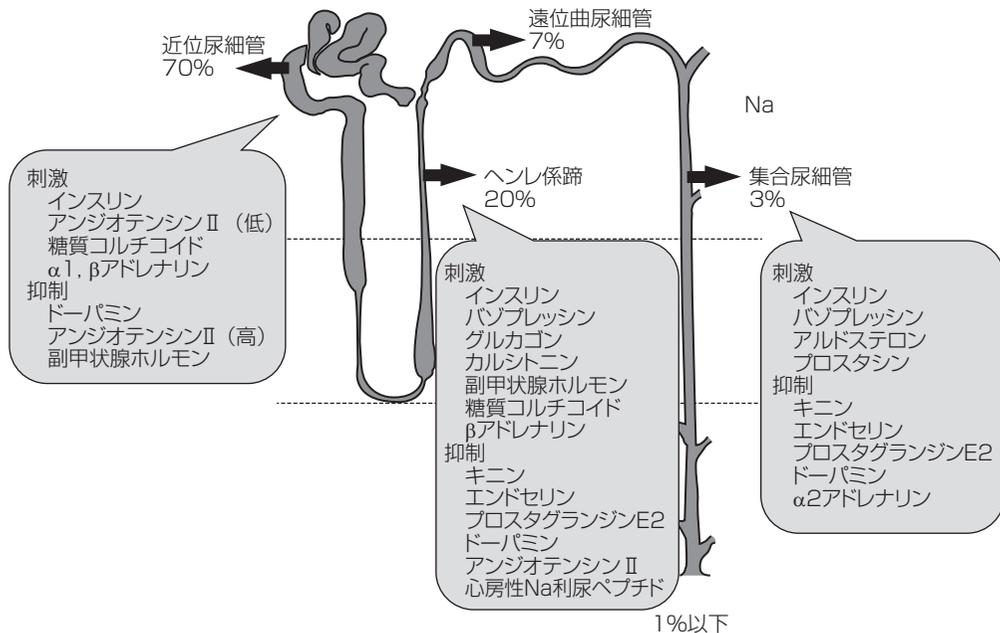


図3. 尿細管各部位でのNa再吸収調節  
(Férraille E, Doucet A. *Physiol Rev* 2001 ; 81 : 345-418)

さんの体液を再吸収する機能が備わっている。それをglomerulotubular balance (糸球体・尿管調節) といい、この機序によりおおまかな調節がされている。

糸球体から出た尿管は近位尿管、ヘンレ係蹄尿管を通り必ずもの糸球体に接するように戻る1つの輪を形成している。ここでこの部位までの再吸収量をチェックするわけである。糸球体に接する部位の尿管細胞 (macula densa: 緻密斑) は少し大きめで、管腔内のCl濃度や浸透圧を感知し細胞外メサンジウム細胞にシグナルを伝達し収縮もしくは拡張することによりGFRを調節している。この機序をtubuloglomerular feedback (尿管・糸球体フィードバック) という。緻密斑に達するClが多いと、この部位に達するまでの再吸収量が不十分であると認識し体液喪失を防ぐためGFRを低下させるシグナルを伝達する。また間接的なシグナルとして、緻密斑と接する細胞外メサンジウム細胞と輸入細動脈に存在するレニン顆粒は、体液量

が減少すると刺激され分泌される。生成されたアンジオテンシンIIは糸球体に作用するとともに副腎に作用しアルドステロン合成を促しNaを再吸収し体液量を保つ。

## ②尿管でのNa輸送 (図3)

### a) 近位尿管

近位尿管でのNa再吸収は、糖、アミノ酸との共輸送や、Hイオンとの交換輸送によって行われている。低濃度のアンジオテンシンIIはNa/H交換輸送を刺激しNa再吸収に関与している<sup>10)</sup>。

### b) Henle係蹄

この部位では、NaK2Cl輸送体がNa再吸収の重要な役割をしている。この部位でのNa利尿には、血管拡張作用のあるNOやcGMPが重要で有り、NO合成酵素, soluble guanylate cyclaseの腎内の分布をみると、NO合成酵素はIMCD, CCD, OMCD, GI, 血管などに存在し, soluble guanylate cyclaseは全体的に存在している<sup>11)</sup>。心房性Na利尿ペプチドは、糸球体濾過量を増加させることがよく知られているが、より低濃度で尿管

作用がある。Na再吸収でより重要な髄質Henle上行脚での心房性Na利尿ペプチドのNaK2Cl抑制によるNa利尿作用を示す<sup>12)</sup>。

### c) 遠位尿細管

Macula Densaを過ぎると、遠位尿細管での最終調節が行われる。この部位でのNaCl輸送体、ENaCなどの異常は直接的に体内Na量に影響する点で重要である。重要な調節機構について示す。

キニン は皮質集合管のバソプレシンによる浸透圧作用を抑制し、水・Na利尿を起こす<sup>13, 14)</sup>。キニン受容体にはB1, B2の2種類があるが、B2受容体を介しENaCの開口確率を抑制し<sup>15)</sup>、B2受容体をノックアウトすると食塩感受性高血圧になる<sup>16)</sup>。

腎におけるエンドセリン産生部位としては、血管、糸球体、髄質尿細管等があげられる<sup>17)</sup>。産生されたエンドセリンはそれぞれ局所において作用し、強力な血管収縮作用を持つ。アンジオテンシンIIと比較してもかなり強力で、しかも持続性がある。尿細管作用としては、バソプレシンによるc-AMP産生を抑制して水利尿を起こすことが示された<sup>18)</sup>が、後にはNa輸送に関与することも示された。Naへの作用は濃度により異なる。急性腎不全<sup>19)</sup>のような急性の病態では高濃度のエンドセリンが作用し、本態性高血圧症のような慢性の病態では低濃度での作用が重要になるものと考えられる。ラットの近位尿細管を単離灌流し、エンドセリンのNa輸送に対する効果を検討した成績によると、高濃度 ( $10^{-9}$  M) ではNa排泄性に作用し、血漿濃度と同レベル ( $10^{-13}$  -  $10^{-12}$  M) ではNa再吸収性に作用することが示されている。集合尿細管には、エンドセリンB受容体があり<sup>20)</sup>、エンドセリンはこのsrc-, MAPキナーゼを介しENaCを抑制する機序や、ENaCのユビキチン化を促進することにより<sup>21)</sup>Na利尿を起こすことなどが知られている。さらに集合尿細管のB受容体の特異的にノックアウトするとENaC活性が亢進し、A・B受容体両者をノックアウトすると高血圧を惹起する<sup>22, 23)</sup>。

prepro-endothelinからbig endothelinになり、エンドセリン変換酵素により生理活性の強いエンドセリンが産生される。SHRにおいてこれらのどの部位が関与しているかを検討してみると<sup>24)</sup>、糸球体ではprepro-endothelinとエンドセリン変換酵素の発現量はSHRとコントロールの間に差は認められなかった。これに対し、SHRの尿細管でのエンドセリン変換酵素は4週齢で近位直尿細管、髄質部ヘンレ上行脚において発現量が亢進していた。この亢進は12週齢でも持続しており、持続的にNa再吸収の亢進がおこっているものと推察され、高血圧の発症と進展にこのエンドセリン変換酵素の発現亢進が関与していると思われる。

NaCl共輸送体の研究は、Gordon症候群(偽性低アルドステロン症II型)の原因遺伝子の同定から急速に進展した(図4)。病因としてWNK4のloss-of-functionとWNK1のgain-of-functionが同定されている<sup>25)</sup>。Na/Cl共輸送体において単量体が不活性型2量体となり、これがSPAKを介して活性型2量体になるという経路が報告されており、通常Na/Cl共輸送体の単量体は管腔側へ到達し不活性型2量体になる前にリソソームで破壊されるが、WNK4はこの働きを刺激するためWNK4がloss-of-functionになると不活性型2量体が増え、活性型2量体も増えて高血圧を発症する。一方WNK1はWNK4を抑制すると同時にSPAKを活性化するため、WNK1のgain-of-functionにより管腔側の系だけでNa/Cl共輸送体が亢進する。また、Na/Cl共輸送体調節因子であるアンジオテンシンIIはWNK4を抑制しloss-of-functionに働くことでNa/Cl共輸送体を活性化することが明らかになっている。さらに、アルドステロンにもNa/Cl共輸送体を活性化する働きが認められており、アンジオテンシンIIやアルドステロンがこの系を協調的に増加することで高血圧を起こす可能性も考えられる<sup>26)</sup>。

一方、ENaCの研究は、Liddle症候群の原因遺伝子の同定から急速に進展した(図5)。この疾

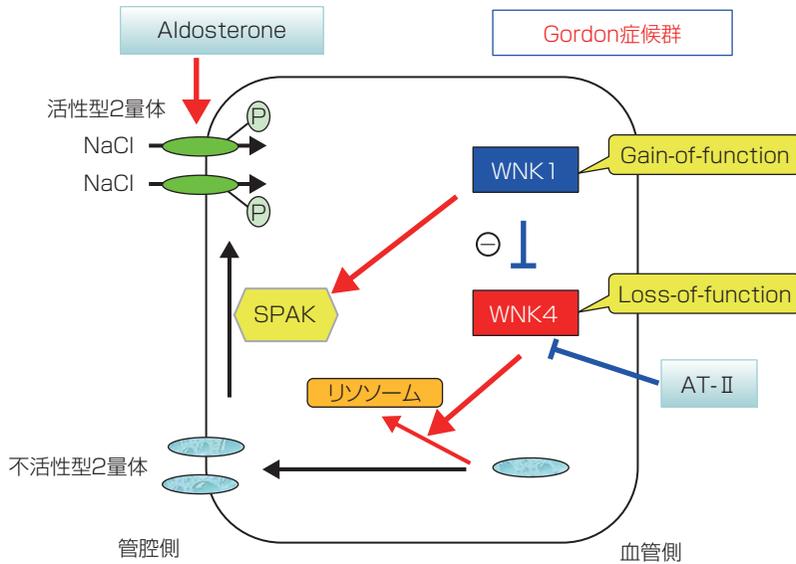


図4. NaCl共輸送体の調節機序

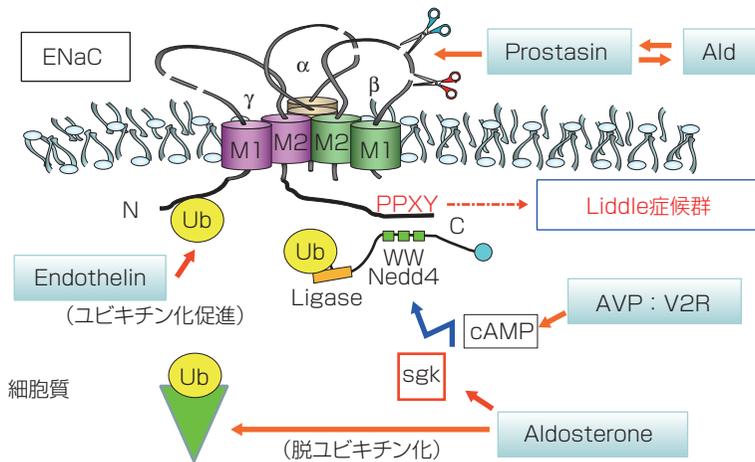


図5. AVP, Aldosterone, ProstaninによるENaC調節

患は遠位尿細管上皮細胞管腔側にあるアミロライド感受性のENaCの遺伝子異常が原因で発症する<sup>27)</sup>。通常、ENaCはユビキチンリガーゼのNedd4と結合することで不活性化されるが、Liddle症候群ではENaCのPYモチーフに異常が生じるためENaCのユビキチン化およびエンドサイトーシスが減少し、細胞膜上のENaC数が増加する結果、Na再吸収が増加して食塩感受性高血圧を発症す

る。

他のENaC調節因子としては、バソプレシン、アルドステロンおよびプロスタシンが考えられる。バソプレシンはV2受容体を介してcAMPによりNedd4を抑制し、ENaCとNedd4の結合が阻害されてENaC数が増える<sup>28)</sup>。同様に、アルドステロンは血清・糖質コルチコイド調節キナーゼ (sgk) を介してNedd4を抑制するためENaC

とNedd4の結合が阻害されてENaC数が増える<sup>29)</sup>。バソプレシンとアルドステロンはそれぞれの作用に相加的に作用する。アルドステロンは、ENaCの $\alpha$ -subunitの量を増加させる。Dot1a (disruptor of telomeric silencing splice variant “a”)と転写因子のAF9とのcomplexは、 $\alpha$ -ENaCのpromoter領域に結合して転写を抑制するが、アルドステロンはこのcomplexの作用を抑制し、結果として $\alpha$ -ENaCの転写を刺激することが明らかになっている<sup>30)</sup>。

$\alpha$ -ENaCは発現量としては、 $\beta$ 、 $\gamma$ -subunitより少ないが、作用発現には3種ともに必要である。セリンプロテアーゼがENaCを活性化するという概念は、CAP1のクローニングにより始まった。このファミリーの一つであるプロスタシンは、Chaoのグループが、ヒト精液より精製した分子量40 kDaのセリンプロテアーゼ<sup>31)</sup>であり、トリプシン様の酵素活性をもち、アルギニン残基のC末端を選択的に切断する。前立腺、腎臓、膀胱、肺、大腸、胃、膵臓、肝臓、皮膚、唾液腺、卵巣、胎盤、甲状腺、乳腺などに発現が認められる。のちにヒトプロスタシンのcDNAがクローニングされ、light chainおよびheavy chainから構成されるGPI-anchored proteinであることが判明した。

プロスタシンは集合尿管および近位尿管に強い発現を認め、GPI-anchored proteinであることから尿管の管腔側膜に発現することが推測される。アフリカツメガエル卵母細胞にプロスタシンとENaCを共発現させるとアミロライド感受性Na電流が約2倍～3倍に増加し、この活性化はアプロチニンの前投与で抑制される<sup>32)</sup>。

Na負荷によりTGF- $\beta$ の増加が報告されている(前述)。TGF- $\beta$ は集合尿管細胞においてミネラルコルチコイドによるNa再吸収に対し抑制的に働くが、この機序としてTGF- $\beta$ 1がI $\kappa$ B $\alpha$ の誘導を介してプロスタシンのプロモーター活性を抑制してプロスタシン蛋白質の発現を抑制する<sup>33)</sup>。このように、Na負荷により増加したTGF- $\beta$ は、Na

再吸収を抑制するというnegative feedbackをもち、体内Naを正常化する方向に作用する。

Na調節因子のアルドステロンとプロスタシンの間には相互作用が認められる。プロスタシンにより、CYP11B2プロモーターの転写活性は増加し、プロスタシンにより、CYP11B2 mRNA発現とアルドステロン産生は、濃度および時間依存的に増加する(図6)<sup>34)</sup>。これらの結果は、プロスタシンは副腎でのアルドステロン産生を調整する役割を担っている可能性を示唆している。

プロスタシンのENaC活性化機構としては、 $\gamma$ -subunitにfurinとともに作用して、細胞外ループの自己抑制domainを切り出しENaCを活性化する<sup>35)</sup>。アルドステロンはマウス皮質集合尿管培養細胞(M-1細胞)においてプロスタシンのmRNA発現を上昇させ、用量依存的に培養上清中へのプロスタシン蛋白質の分泌を増加させる。アルドステロンを持続投与したラットでは尿中プロスタシン排泄量は約3～4倍に増加しており、さらに原発性アルドステロン症(PA)患者では尿中プロスタシン排泄量は健常者に比べて増加しており、副腎腺腫摘出術後には尿中プロスタシン排泄量が正常化する(図7)<sup>36)</sup>。またPA患者の尿中Na/K比はプロスタシンの尿中排泄量の変化と相関していた。これらの知見よりプロスタシンがアルドステロン過剰の病態において高血圧の発症に深く関与している可能性が示唆されている。

高血圧はこれらの調節因子が正常の調節域から外れた場合に発症すると考えられる。

### 3. 治療対策

#### 1) 疫学からみた食塩の有害性

(1) 疫学的にも食塩の腎障害作用が示されている。オランダの一般住民7,850例の成績で、尿中アルブミン排泄量は尿中Na排泄量と相関していた<sup>37)</sup>。これらの相関は、性、年齢、血圧、BMI、

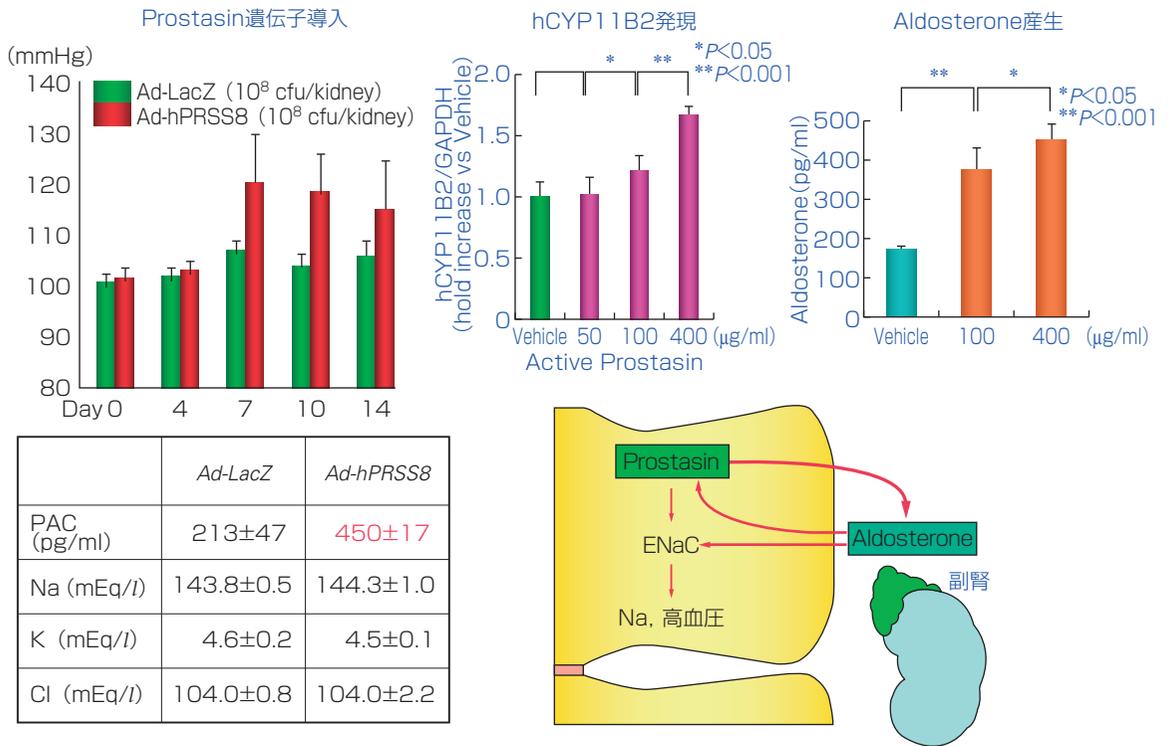


図 6. Prostasinと血圧とAldosterone (文献 34)

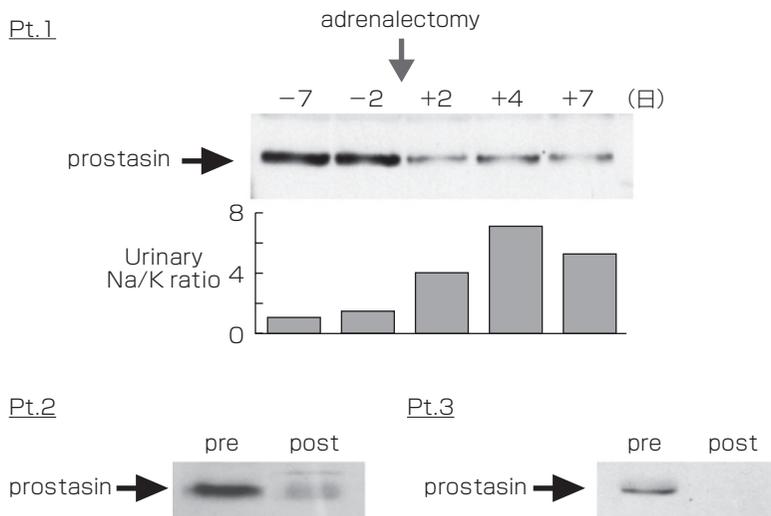


図 7. 原発性アルドステロン症の尿中プロスタシン (文献 36)

腎機能, 血糖値, 喫煙の有無, などで補正しても相関性が認められている。この相関関係はBMIが増加するとさらに強く認められている。

(2) 臨床的には, 日本人 156 名で検討された成績で, 本態性高血圧でも食塩に感受性のある場合は無い場合に比べ脳心血管イベントが多い

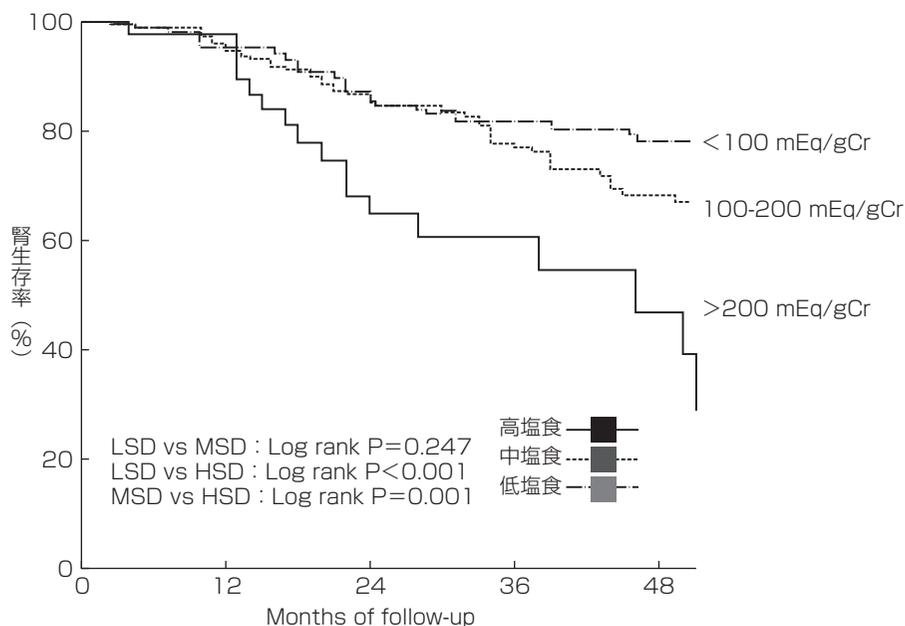


図 8. 慢性腎炎患者では、高塩食群でESRDへの危険率が高い (文献 40)

(8~10年後)事が示されてる<sup>38)</sup>。血圧や喫煙のように独立した危険因子として示された。同じ血圧でも食塩感受性がある例では夜間の血圧も高く平均の血圧が高いためと考え、血圧が高いことが機序として考えられるが、Na自体の障害作用か否かについての詳細は不明である。

## 2) 介入試験による成績

### (1) 減塩の効果

減塩の有用性は明らかであり、いくつかの報告がある。

高血圧前症の人に1年6カ月の減塩指導した群で最終的に1日Na摂取を44mEq減少した群は、コントロール群に比べ、10~15年後の脳心血管イベントがおおよそ30%の減少を認めている<sup>39)</sup>。血圧は-1.7/-0.8 mmHgと小さいが有意の低下を認めている。このような長期にわたる減塩指導が減塩だけの効果によるものか、付帯する意識の変化によるものか詳細は不明であるが、意味のある結果ではある。

また、非糖尿病のCKDの患者(Ccr平均40 ml/min, Uprotein平均3 g/日)において、ACE阻害

薬の末期腎不全に至る速度は、Na:100 mEq/gCr, 100~200 mEq/gCr, 200 mEq/gCr以上、でそれぞれ6.1, 7.9, 18.2/100人・年、と、同程度の降圧効果にもかかわらず、高食塩群で障害の進行が早く<sup>40)</sup>、かつ、高食塩群は蛋白尿が多く、蛋白尿減少効果も弱い(図8)。薬物の効果にも減塩の有用性が示されている。

### (2) 治療の実際

#### ①RAAA系抑制の有用性

蛋白尿の程度が多いほど腎機能障害の進行が早く、また心血管イベントも起こりやすい。降圧とともに、ARBやACE阻害薬の腎保護作用は多々報告されている。2型糖尿病患者における成績で、治療開始半年間の蛋白尿が30%以上減少した群ではその後の心血管イベントが有意に抑制され、予側因子となりうるという興味深い報告もある<sup>41)</sup>(図9)。また、治療により蛋白尿が10%以上減少することにより心血管イベントの抑制がみられたとの報告<sup>42)</sup>もあり、有用性は明らかである。

ARBは糖尿病性早期腎症の進行を抑制したり、

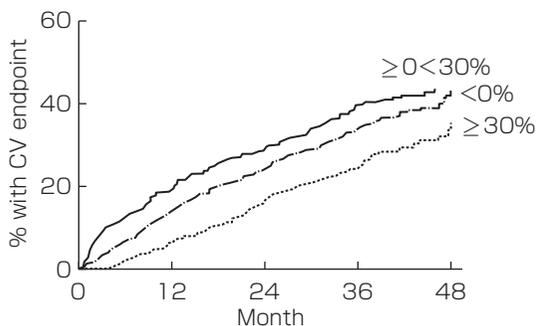


図9. ARB投与によりアルブミン尿が減少する程CVイベントが減る(Ⅱ型DM)(文献41)

蛋白尿の減少作用が確認されており, Caチャンネルブロッカー(CCB)より有用性が示されている。

#### ②併用薬の組み合わせ上の注意

単剤で降圧が不十分なことが多く, 降圧薬の併用が必要な場合がある。蛋白尿の多いCKDでは, ARBを基本にして, 利尿薬, CCB, 抗アルドステロン薬などが併用されるが, 蛋白尿の少ないCKDでは, 病態に合わせた薬剤の選択が大切である。いずれもGFRの低下や血清K値の上昇, 高用量による過剰な降圧などに注意すべきである。

CKDという名称が, 加齢による腎機能障害から腎炎, 糖尿病など幅広い疾患を含むため, 病態に即した細やかな治療対策が必要である(図10)。

#### ③蛋白尿の程度による降圧目標

高血圧の分類では, 至適血圧が, 120 mmHg/80 mmHgということから, できるだけ低い血圧を目標にしてきた。しかし, 高用量の降圧薬投与による副作用も多数例みられるようになり, 目標血圧の再検討がなされた。高血圧性腎不全例において, 通常の降圧治療と積極的降圧治療での有用性を比較検討した報告がある<sup>43)</sup>。通常の治療では血圧は141/86, 積極的治療群では130/78であったが, 尿蛋白g/gCrが0.22以上の群では, 積極的治療群においてイベント発生率が減

少していたが, 0.22以下の群では, 両者に差がみられなかった。これらのことより, 蛋白尿の少ない例では, 降圧目標を緩めて良いだろうというメッセージである。

#### ④降圧薬使用の注意点

##### a) ACEIと利尿薬, Caチャンネルブロッカー

GUARD試験<sup>44)</sup>において, 2型糖尿病例でACE阻害薬の併用薬は, 利尿薬, Caチャンネルブロッカーのどちらが有用かについて検討された。利尿薬併用群はCaチャンネルブロッカー併用群に比べ蛋白尿の減少は大きかった。eGFRの低下は利尿薬併用群で大きく, 問題点として残った。この成績の解釈として, ACEIの腎保護作用は糸球体内圧の低下が基本にあり, 使用初期にGFRの低下がみられる。この試験は1年間と期間が短く, 3年くらい観察しないと評価は下せないのではないかという解釈になっている。

ACCOMPLISH試験<sup>45)</sup>では, 心血管高リスク例においてGUARD試験と同様に, ACE阻害薬の併用薬は, 利尿薬, Caチャンネルブロッカーのどちらが有用かについて検討された。心血管イベントはCaチャンネルブロッカー併用群のほうが少なかった。この成績の解釈として, 利尿薬が有用と思われる心不全例が含まれておらず, 利尿薬併用の意義が出なかったものとされている。

これらの成績から, 対象別の薬物の選択が推奨されるようになった。

##### b) ACEIと抗アルドステロン薬

高度蛋白尿例において併用される場合があり, 蛋白尿の減少効果が認められている。この場合には特に高K血症に注意が必要である。

##### c) ACEIとARB

ONTARGET試験<sup>46)</sup>において, 高リスク血管疾患, もしくは高リスク糖尿病例において, ACEI単独とARBの併用効果について検討された。併用療法群は, ACEI単独群に比べ, 低血圧(4.8% vs1.7%), 腎障害(13.5% vs10.2%), 失神(0.3% vs0.2%)と副作用が多かった。この成績は正常血圧患者, 早期腎症及び顕性腎症ではない患者,

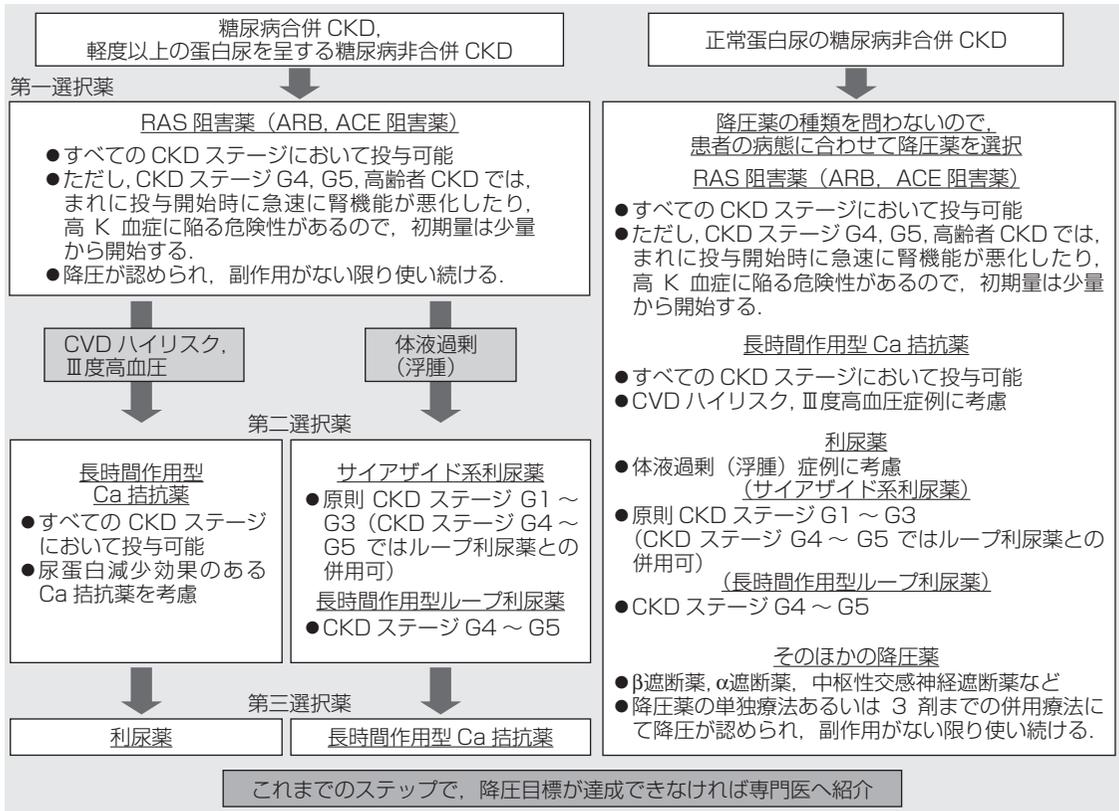


図 10. CKD合併高血圧に対する降圧薬の選択 (CKD診療ガイド, 2012 より)

正常血圧及び非糖尿病患者では, 有意差を持って劣っていたという結果となっており, 多分に高用量の投薬が行われた可能性があると考えられている.

おわりに

慢性腎臓病 (CKD) における血圧の治療は, 持続的かつ厳格な降圧が重要である. CKDでは Naが貯留しやすいので, 減塩に努める. 減塩により, 降圧薬の降圧効果だけでなく蛋白尿減少効果が大きくなり, 腎機能保持が期待できる. 目標値は, 蛋白尿の少ない例では 140/85 mmHg以下, 蛋白尿の多い例では 130/80 mmHg以下, とするのがよいだろう.

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関連して特に申告なし

#### 文 献

- 1) Rettig R, et al: Role of the kidney in primary hypertension: a renal transplantation study in rats. Am J Physiol 258 (3 Pt 2): F606-611, 1990.
- 2) Ying WZ, et al: Dietary salt increases endothelial nitric oxide synthase and TGF-beta1 in rat aortic endothelium. Am J Physiol 277 (4 Pt 2): H1293-1298, 1999.
- 3) Ohno M, et al: Fluid shear stress induces endothelial transforming growth factor beta-1 transcription and production. Modulation by potassium channel blockade. J Clin Invest 95 (3): 1363-1369, 1995.
- 4) Drummond HA, et al: A new trick for an old dogma: ENaC proteins as mechanotransducers in vascular smooth muscle. Physiology (Bethesda) 23: 23-31, 2008.
- 5) Jernigan NL, et al: Angiotensin II regulation of renal vascular ENaC proteins. Am J Hypertens 22 (6): 593-597, 2009.
- 6) Oberleithner H, et al: Plasma sodium stiffens vascular

- endothelium and reduces nitric oxide release. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104 (41) : 16281–16286, 2007.
- 7) Chandrashekar J, et al : The cells and peripheral representation of sodium taste in mice. *Nature* 464(7286) : 297–301, 2010.
  - 8) Baquero AF, et al : Insulin activates epithelial sodium channel (ENaC) via phosphoinositide 3-kinase in mammalian taste receptor cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 300 (4) : C860–871, 2011.
  - 9) Kusaba T, et al : Sodium restriction improves the gustatory threshold for salty taste in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 76 (6) : 638–643, 2009.
  - 10) Kennedy CR, et al : Angiotensin II as a mediator of renal tubular transport. *Contrib Nephrol* 135 : 47–62, 2001.
  - 11) Terada Y, et al : Polymerase chain reaction localization of constitutive nitric oxide synthase and soluble guanylate cyclase messenger RNAs in microdissected rat nephron segments. *J Clin Invest* 90 : 659–665, 1992.
  - 12) Nonoguchi H, et al : Effects of atrial natriuretic peptide and vasopressin on chloride transport in long- and short-looped medullary thick ascending limbs. *J. Clin Invest* 90: 349–357, 1992.
  - 13) Tomita K, et al : Control of Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> transport in the cortical collecting duct of rat : Effects of bradykinin, vasopressin and deoxycorticosterone. *J Clin Invest* 76 : 132–136, 1985.
  - 14) Tomita K, et al : Effects of vasopressin and bradykinin on anion transport by the rat cortical collecting duct : Evidence for an electroneutral sodium chloride transport pathway. *J Clin Invest* 77 : 136–141, 1986.
  - 15) Zaika O, et al : Bradykinin acutely inhibits activity of the epithelial Na<sup>+</sup> channel in mammalian aldosterone-sensitive distal nephron. *Am J Physiol Renal Physiol* 300 (5) : F1105–1115, 2011.
  - 16) Alfie ME, et al : Effect of high salt intake in mutant mice lacking bradykinin-B2 receptors. *Hypertension* 29 (1 Pt 2) : 483–487, 1997.
  - 17) Ujiiie K, et al : Messenger RNA expression and synthesis of endothelin-1 along rat nephron segments. *J Clin Invest* 90 : 1043–1048, 1992.
  - 18) Tomita K, et al : Effects of endothelin on peptide-dependent cyclic adenosine monophosphate accumulation along the nephron segments of the rat. *J Clin Invest* 85 : 2014–2018, 1990.
  - 19) Tomita K, et al : Plasma endothelin levels in patients with acute renal failure. *New Engl J Med* 321 : 1127, 1989.
  - 20) Terada Y, et al : Different localization of two type endothelin receptors mRNA in microdissected rat nephron segments using RT-PCR. *J Clin Invest* 90 : 107–112, 1992.
  - 21) Pavlov TS, et al : Endothelin-1 inhibits the epithelial Na<sup>+</sup> channel through betaPix/14-3-3/Nedd4-2. *J Am Soc Nephrol* 21 (5) : 833–843, 2010.
  - 22) Ge Y, et al : Combined knockout of collecting duct endothelin A and B receptors causes hypertension and sodium retention. *Am J Physiol Renal Physiol* 295 (6) : F1635–1640, 2008.
  - 23) Bugaj V, et al : Collecting duct-specific endothelin B receptor knockout increases ENaC activity. *Am J Physiol Cell Physiol* 302 (1) : C188–194, 2012.
  - 24) Disashi T, et al : Endothelin converting enzyme-1 gene expression in the kidney of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 30 : 1591–1597, 1997.
  - 25) Wilson FH, et al : Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science* 293 (5532) : 1107–1112, 2001.
  - 26) Hoorn EJ, et al : The WNK kinase network regulating sodium, potassium, and blood pressure. *J Am Soc Nephrol* 22 (4) : 605–614, 2011.
  - 27) Hansson JH, et al : Hypertension caused by a truncated epithelial sodium channel gamma subunit : genetic heterogeneity of Liddle syndrome. *Nat Genet* 11 (1) : 76–82, 1995.
  - 28) Abriel H, et al : Defective regulation of the epithelial Na<sup>+</sup> channel by Nedd4 in Liddle's syndrome. *J Clin Invest* 103 (5) : 667–673, 1999.
  - 29) Snyder PM, et al : Serum and glucocorticoid-regulated kinase modulates Nedd4-2-mediated inhibition of the epithelial Na<sup>+</sup> channel. *J Biol Chem* 277 : 5–8, 2002.
  - 30) Zhang W, et al : Aldosterone-induced Sgk1 relieves Dot1a-Af9-mediated transcriptional repression of epithelial Na<sup>+</sup> channel alpha. *J Clin Invest* 117 (3) : 773–783, 2007.
  - 31) Yu JX, et al : Prostaticin is a novel human serine proteinase from seminal fluid. Purification, tissue distribution, and localization in prostate gland. *J Biol Chem* 269(29) : 18843–18848, 1994.
  - 32) Adachi M, et al : Activation of epithelial sodium channels by prostaticin in *Xenopus* Oocytes. *J Am Soc Nephrol* 12 : 1114–1121, 2001.
  - 33) Tuyen D G, et al : Inhibition of prostaticin expression by TGF-beta1 in renal epithelial cells. *Kidney Int* 67(1) : 193–200, 2005.
  - 34) Ko T, et al : Regulation of adrenal aldosterone production by serine protease prostaticin. *J Biomed Biotechnol* 793843, 2010. Epub 2010 Mar 2.
  - 35) Bruns JB, et al : Epithelial Na<sup>+</sup> channels are fully activated by furin- and prostaticin-dependent release of an inhibitory peptide from the gamma-subunit. *J Biol Chem* 282 (9) : 6153–6160, 2007.
  - 36) Narikiyo T, et al : Regulation of prostaticin by aldosterone in the kidney. *J Clin Invest* 109 : 401–408, 2002.
  - 37) Verhave JC, et al : Sodium intake affects urinary albumin excretion especially in overweight subjects. *J Intern Med* 256 (4) : 324–330, 2004.
  - 38) Morimoto A, et al : Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension. *Lan-*

- cet 350 (9093) : 1734-1737, 1997.
- 39) Cook NR, et al : Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes : observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 334 : 885-888, 2007.
- 40) Vegter S, et al : Sodium Intake, ACE Inhibition, and Progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol* 23 : 165-173, 2012.
- 41) de Zeeuw D, et al : Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 110 (8) : 921-927, 2004.
- 42) Holtkamp FA, et al : Albuminuria and blood pressure, independent targets for cardioprotective therapy in patients with diabetes and nephropathy: a post hoc analysis of the combined RENAAL and IDNT trials. *Eur Heart J* 32 (12) : 1493-1499, 2011.
- 43) Appel LJ, et al : Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 363(10): 918-929, 2010.
- 44) Barkis GL, et al : Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria: results of the GUARD study. *Kidney Int* 73 (11) : 1303-1309, 2008.
- 45) Jamerson KA, et al : Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 359 (23) : 2417-2428, 2008.
- 46) Mann JF, et al : Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study) : a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *LANCET* 372 : 547-553, 2008.
-